

**Laporan Penelitian****Efektivitas terapi komplementer propolis telaah terhadap SGHT dan IL-33 sekret hidung penderita rinitis alergi****Yunis Sucipta Ibnu, Dwi Reno Pawarti, Mansyur Siddiq Wiyadi**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher,  
Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo  
Surabaya**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Rinitis alergi (RA) adalah inflamasi mukosa hidung yang diperantarai oleh IgE. Gejala dapat dinilai dengan Skor Gejala Hidung Total (SGHT). Patofisiologi dan manifestasi klinis RA dipengaruhi oleh berbagai sitokin diantaranya interleukin 33 (IL-33). Efektivitas propolis maupun flavonoid dalam menurunkan SGHT dan kadar IL-33 sekret hidung masih kontroversi. **Tujuan:** Membuktikan bahwa penambahan propolis pada terapi komplementer RA lebih efektif menurunkan SGHT dan kadar IL-33 sekret hidung. **Metode:** Penelitian *double blind randomized clinical trial* (RCT), dilakukan di Unit Rawat Jalan (URJ) Divisi Alergi Imunologi, Departemen Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUD Dr. Soetomo, dan *Institute of Tropical Disease*, Universitas Airlangga, Surabaya pada bulan September 2018-Januari 2019. Pasien RA yang memenuhi kriteria inklusi diperiksa SGHT dan kadar IL-33 sekret hidung. Terapi diberikan selama 14 hari, evaluasi SGHT dan kadar IL-33 dilakukan hari ke-15. **Hasil:** Sepuluh sampel mendapat propolis dan terapi standar (kelompok A), sepuluh sampel mendapat terapi standar (kelompok B). Perbandingan SGHT antar kelompok setelah terapi rerata kelompok A=1,6 (SD 1,7), kelompok B=5,2 (SD 1,6). Uji Mann-Whitney satu arah  $p=0,001$  menunjukkan SGHT antar kelompok setelah terapi berbeda signifikan ( $p<0,005$ ). Rerata kadar IL-33 setelah terapi kelompok A=0,051 (SD 0,005), kelompok B=0,051 (SD 0,013). Uji t nilai  $p=0,881$  menunjukkan kadar IL-33 sekret hidung antar kelompok setelah terapi berbeda tidak signifikan ( $p>0,005$ ). **Kesimpulan:** Penambahan propolis sebagai terapi komplementer lebih efektif dalam menurunkan SGHT dibandingkan dengan terapi standar saja, namun tidak efektif dalam menurunkan kadar IL-33 sekret hidung penderita RA.

**Kata kunci:** propolis, skor gejala hidung total, kadar IL-33 sekret hidung, rinitis alergi**ABSTRACT**

**Background:** Allergic rhinitis (AR) is a nasal mucosa inflammation mediated by IgE. The symptoms severity is determined by total nasal symptom score (TNSS). The pathophysiology and clinical manifestations of AR are affected by several cytokines, one of which is interleukin 33 (IL-33). Efficacy of propolis or flavonoid in reducing TNSS and IL-33 level in nasal secretion is still a controversy. **Purpose:** To find out whether propolis addition to standard therapy could be more effective in reducing TNSS and IL-33 level of nasal secretion. **Method:** Double blind randomized clinical trial (RCT). The study was conducted at Outpatient unit of Department of Allergic and Immunology, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya and Institute of Tropical Disease (ITD) Universitas Airlangga. Allergic rhinitis patients who met inclusion criteria were examined for TNSS and IL-33 nasal secretion level. Therapy was given for 14 days, after which TNSS and IL-33 levels were evaluated on day 15<sup>th</sup>. Ten samples received propolis and standard therapy (group A), ten samples received standard therapy only (group B). **Result:** The comparison of TNSS groups after treatment: mean group A=1.6 (SD 1.7), and mean group B=5.2 (SD 1.6). One way Mann-Whitney test showed  $p=0.001$  indicating the TNSS after treatment was significantly different ( $p<0.005$ ). The comparison of IL-33: mean group A=0.051 (SD=0.005) and mean group B=0.051 (SD=0.013), t-test  $p=0.0881$  indicating the IL-33 level of nasal secretion after treatment was not significantly different ( $p>0.005$ ). **Conclusion:** Propolis as a complementary therapy was more effective reducing TNSS compared to standard therapy only, but it was not effective in reducing IL-33 level of nasal secretion.

**Keywords:** propolis, total nasal symptom score, nasal secretion interleukin 33 level, allergic rhinitis

**Alamat korespondensi:** dr. Yunis Sucipta Ibnu, Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Jl. Mayjen. Prof. dr. Moestopo 6-8 Surabaya. Tel. 031-5501647, Fax. 031-5010887, mobile: 08116840606, Email: [yunis.dr@gmail.com](mailto:yunis.dr@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Rinitis alergi (RA) merupakan penyakit kronik yang dapat memengaruhi kualitas hidup penderitanya. Sebanyak 57% penderita RA masih mengalami gejala meskipun telah mendapat terapi antihistamin dan kortikosteroid intranasal (KIN).<sup>1,2</sup> *Allergen avoidance* sering sulit dilakukan karena aktivitas harian atau pekerjaan penderita yang tidak memungkinkan untuk menghindari alergen, sehingga mengharuskan pemakaian antihistamin jangka panjang.<sup>1</sup>

Data pasien RA unit rawat jalan THT-KL RSUD Dr. Soetomo, Surabaya menunjukkan bahwa jumlah kasus baru RA tahun 2016 yaitu 103 (37%) kasus, kasus lama 170 (62%) kasus. Jumlah kasus baru sampai bulan Oktober tahun 2017 yaitu 159 (36%) kasus, kasus lama 273 (63%) kasus.<sup>3</sup> Data ini mendapatkan bahwa kasus lama setiap tahunnya lebih banyak daripada kasus baru, yang menunjukkan bahwa pasien lama masih mengalami keluhan dan masih datang berobat. Hal ini dapat disebabkan oleh karena terapi standar yang digunakan belum maksimal mengatasi keluhan secara menyeluruh, sehingga masih dibutuhkan terapi komplementer untuk mengatasi gejala RA. Pengobatan komplementer adalah kelompok perawatan medis tambahan menggunakan modalitas atau produk yang tidak termasuk ke dalam obat konvensional, yang digunakan pada pasien dengan penyakit alergi termasuk RA. Berbagai terapi komplementer untuk RA antara lain akupunktur, obat herbal, homeopati, dan terapi fisik.<sup>4</sup>

Menurut Wagh,<sup>5</sup> propolis adalah campuran kompleks senyawa yang dihasilkan lebah dari nektar tumbuhan. Lebih dari 300 mikronutrisi diidentifikasi dalam sampel yang berbeda. Proporsi berbagai zat yang ada dalam propolis bergantung pada tempat dan waktu pengumpulannya. Kandungan propolis yaitu flavonoid, asam benzoat dan turunannya, alkohol sinamik dan turunan asam manis, seskuiterpen dan hidrokarbon triterpen, turunan benzaldehid, asam lain turunan alkohol, keton, dan senyawa heteroaromatik, hidrokarbon alifatik, mineral sterol dan hidrokarbon steroid, gula, dan asam amino. Flavonoid merupakan kandungan utama propolis.

Efektivitas propolis maupun flavonoid dalam menurunkan Skor Gejala Hidung Total (SGHT) dan kadar interleukin 33 (IL-33) sekret hidung masih kontroversi. Propolis sebagai terapi komplemen terbukti memengaruhi perbaikan gejala RA, dengan penurunan signifikan SGHT.<sup>6</sup> Zat aktif utama propolis yaitu flavonoid, bekerja memodulasi inflamasi alergi dengan memengaruhi IL-33 melalui jalur *nuclear factor kappa b* (NF- $\kappa$ B).<sup>7</sup> Interleukin 33 merupakan salah satu sitokin yang berperan penting pada RA, kadarnya meningkat pada sekret hidung penderita RA persisten.<sup>8</sup>

Penelitian ini bertujuan membuktikan efektivitas propolis sebagai terapi komplementer dengan menilai SGHT dan kadar IL-33 sekret hidung penderita RA.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *randomized pretest-posttest control group*. Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan (URJ) Divisi Alergi Imunologi, Departemen Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUD Dr. Soetomo, dan *Institute of Tropical Disease*, Universitas Airlangga, Surabaya Kriteria inklusi yaitu penderita baru RA persisten sedang berat berusia 21-60 tahun, diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil *Skin Prick Test* (SPT) positif, keadaan umum baik, tidak mendapat imunoterapi selama 1 tahun terakhir, bebas obat simpatomimetik minimal 4 hari, bebas obat antihistamin minimal 7 hari, berdomisili di Surabaya, Gresik, atau Sidoarjo, serta bersedia mengikuti dan mematuhi petunjuk penelitian.

Kriteria eksklusi yaitu pasien RA persisten sedang berat dengan kelainan anatomi hidung seperti deviasi septum hidung berat, penyakit hidung obstruktif seperti polip nasi, tumor hidung dan sinus paranasal, serta tumor nasofaring, rinitis medikamentosa, rinitis vasomotor, merokok, riwayat operasi hidung dan sinus paranasal, sedang hamil atau menyusui, infeksi saluran nafas atas yang membutuhkan pengobatan antibiotik, dalam pengobatan asma, menderita penyakit metabolik atau kardiovaskular.

Sampel dibagi secara random menjadi 10 sampel kelompok perlakuan (A) dan 10 sampel kelompok kontrol (B). Kelompok perlakuan mendapat propolis dan terapi standar, kelompok kontrol mendapat plasebo dan terapi standar. Propolis tablet 1000 mg, propolis dan plasebo diberikan setiap 8 jam. Terapi standar yaitu loratadin 10 mg setiap 24 jam dan flutikason furoat 55 mcg semprot hidung kanan dan kiri setiap 12 jam. Kedua kelompok menjalani penilaian SGHT dan pemeriksaan kadar IL-33 sekret hidung sebelum dan 14 hari setelah perlakuan.

Penilaian gejala hidung menggunakan skor 0 sampai 3. Skor 0 bila tidak ada tanda dan gejala. Skor 1 yaitu gejala ringan dan tidak mengganggu. Skor 2 yaitu gejala sedang, gejala jelas, dan mengganggu tapi masih bisa ditolelir. Skor 3 yaitu gejala berat, gejala jelas dirasakan mengganggu aktivitas keseharian dan tidur. Skor gejala hidung total adalah penjumlahan keempat skor gejala yaitu pilek encer, buntu hidung, bersin, dan hidung gatal.

Kadar IL-33 sekret hidung adalah kadar IL-33 dalam sekret hidung sampel yang diambil dengan teknik bilasan hidung NaCl 0,9%, dihitung dengan metode ELISA menggunakan reagen *Human IL-33 ELISA kit* merek Raybio® dengan satuan ng/ml. Pemeriksaan kadar IL-33 dilakukan oleh petugas Analis Medis, dibaca pada 450 nm oleh Konsultan Patologi Klinik ITD Universitas Airlangga.

Penelitian ini telah dinyatakan lulus etik oleh komite etik dan penelitian RSUD Dr. Sotomo, Surabaya.

## HASIL

Distribusi data dasar kelompok A dan B ditampilkan pada tabel 1.

Jenis kelamin laki-laki yaitu 5 pasien (50%) kelompok propolis dan 6 pasien (60%) kelompok plasebo. Jenis kelamin perempuan 5 pasien (50%) kelompok propolis dan 4 pasien (40%) kelompok plasebo. Berdasarkan Fisher's Exact Test distribusi jenis kelamin didapatkan nilai  $p=1,000$ , hal ini menunjukkan bahwa distribusi jenis kelamin antar kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ). Distribusi usia menggunakan t-test didapatkan nilai  $p=0,544$  hal ini menunjukkan perbandingan usia pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna ( $p>0,05$ ). Rerata usia kelompok propolis 32,4 tahun dan plasebo 35,9 tahun.

**Tabel 1. Data dasar**

| Jenis kelamin | Kelompok |        |         |        | Jumlah |        | p     |
|---------------|----------|--------|---------|--------|--------|--------|-------|
|               | Propolis |        | Plasebo |        | n      | %      |       |
|               | n        | %      | n       | %      |        |        |       |
| Laki-laki     | 5        | 50,0   | 6       | 60,0   | 11     | 55,0   | 1,000 |
| Perempuan     | 5        | 50,0   | 4       | 40,0   | 9      | 45,0   |       |
| Rerata Usia   | 32,4     |        | 35,9    |        |        |        | 0,544 |
| SD            | 10,189   |        | 14,685  |        |        |        |       |
| Jumlah        | 10       | 100,00 | 10      | 100,00 | 20     | 100,00 |       |

**Tabel 2. Perbandingan SGHT antar kelompok sebelum dan setelah terapi**

|                | Kelompok | n  | Rerata | SD    | Minimal | Maksimal | p      |
|----------------|----------|----|--------|-------|---------|----------|--------|
| Sebelum terapi | Propolis | 10 | 7,400  | 2,836 | 4       | 11       | 0,272  |
|                | Plasebo  | 10 | 8,600  | 1,776 | 6       | 11       |        |
| Setelah terapi | Propolis | 10 | 1,600  | 1,776 | 0       | 5        | 0,001* |
|                | Plasebo  | 10 | 5,200  | 1,686 | 1       | 7        |        |

Perbandingan SGHT antar kelompok sebelum dan sesudah terapi ditunjukkan oleh tabel 2.

Rerata SGHT sebelum terapi kelompok propolis 7,4 (SD 2,836) kelompok plasebo 8,6 (SD 1,776). Rerata SGHT setelah terapi kelompok propolis 1,6 (SD 1,776) kelompok plasebo 5,2 (SD 1,686). Berdasarkan uji *t-test* didapatkan nilai  $p=0,272$  hal ini menunjukkan perbandingan SGHT antar kelompok sebelum terapi berbeda tidak bermakna. Berdasarkan uji *Mann-Whitney Test 2 tailed* dan *1 tailed* setelah terapi didapatkan  $p=0,001$  hal ini menunjukkan perbandingan SGHT antar kelompok setelah terapi berbeda bermakna, efek terapi kelompok perlakuan lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Skor gejala hidung kelompok propolis rerata sebelum terapi 7,4, setelah terapi 1,6, sedangkan kelompok plasebo sebelum terapi 8,6 setelah terapi 5,2.

Perbandingan kadar IL-33 sekret hidung antar kelompok sebelum dan setelah terapi ditunjukkan pada tabel 3.

Rerata kadar IL-33 sebelum terapi kelompok propolis 0,050 (SD 0,009) kelompok plasebo 0,058 (SD 0,021), rerata setelah terapi kelompok propolis 0,051 (SD 0,005) kelompok plasebo 0,051 (SD 0,013). Berdasarkan uji *Mann-Whitney Test* didapatkan sebelum terapi  $p=0,623$ , sehingga menunjukkan bahwa perbandingan kadar IL-33 antar kelompok sebelum terapi tidak berbeda bermakna. Berdasarkan uji *t-test* didapatkan nilai  $p=0,881$  hal ini menunjukkan bahwa perbandingan kadar IL-33 sekret hidung antar kelompok setelah terapi berbeda tidak bermakna. Rerata kadar IL-33 kelompok propolis sebelum terapi 0,005, setelah terapi 0,051, kelompok plasebo sebelum terapi 0,058, setelah terapi 0,051.

Efek samping dan *adverse effect* ditunjukkan oleh tabel 4.

Keseluruhan sampel tidak mengalami *adverse effect*. Efek samping kelompok propolis gelisah 2, mual 1, mengantuk 2, dan mulut kering 2 pasien. Efek samping kelompok plasebo gelisah 1, mata kering 1, lemas 1, mengantuk 1, dan mulut kering 1 pasien. Efek

**Tabel 3. Perbandingan kadar IL-33 antar kelompok sebelum dan setelah terapi**

| Sebelum/Sesudah | Kelompok | n  | Rerata | Std. Deviasi | Minimal | Maksimal | p     |
|-----------------|----------|----|--------|--------------|---------|----------|-------|
| Sebelum terapi  | Propolis | 10 | 0,050  | 0,009        | 0,043   | 0,076    | 0,623 |
|                 | Plasebo  | 10 | 0,058  | 0,021        | 0,035   | 0,112    |       |
| Setelah terapi  | Propolis | 10 | 0,051  | 0,005        | 0,040   | 0,059    | 0,881 |
|                 | Plasebo  | 10 | 0,051  | 0,013        | 0,026   | 0,076    |       |

\* Signifikan ( $p < 0,05$ )

**Tabel 4. Efek samping dan *adverse effect***

| Efek Samping            | Kelompok Propolis | Kelompok Plasebo | Total<br>N (%) | p     |
|-------------------------|-------------------|------------------|----------------|-------|
|                         | n (%)             | n(%)             |                |       |
| Nafas berbunyi          | 0 (0)             | 0 (0)            | 0 (0)          | 1,000 |
| Sesak napas             | 0(0)              | 0 (0)            | 0 (0)          |       |
| Gelisah                 | 2 (20)            | 1 (10)           | 3 (15)         |       |
| Mual                    | 1 (10)            | 0 (0)            | 1(5)           |       |
| Mata kering             | 0 (0)             | 1 (10)           | 1 (5)          |       |
| Lemas/ pusing           | 0 (0)             | 1 (10)           | 1 (5)          |       |
| Mengantuk               | 2 (20)            | 1 (10)           | 3 (15)         |       |
| Hidung kering           | 0 (0)             | 0 (0)            | 0 (0)          |       |
| Mulut/ tenggorok kering | 2 (20)            | 1 (10)           | 3 (15)         |       |
| Lain-lain               | 0 (0)             | 0 (0)            | 0 (0)          |       |

samping yang dialami kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok terapi standar. Berdasarkan uji *Chi-Square Test* didapatkan nilai  $p=1,00$ .

## DISKUSI

Perbandingan SGHT antar kelompok sebelum dan setelah terapi diperlihatkan pada tabel 2. Uji t menunjukkan bahwa SGHT antar kelompok sebelum terapi tidak berbeda bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa gejala hidung kelompok perlakuan dan kontrol relatif sama, sehingga hasil akhir yang diperoleh pasca pemberian terapi terjadi karena efek terapi bukan karena perbedaan gejala hidung antar kelompok pada keadaan awal. Uji *Mann-Whitney* dua arah didapatkan

penurunan yang bermakna SGHT pada kedua kelompok. Uji *Mann-Whitney* satu arah menunjukkan efek terapi kelompok A lebih baik daripada kelompok B. Efek terapi ini karena penambahan propolis.

Hasil penelitian kami sesuai dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan peran flavonoid dalam menurunkan gejala hidung penderita RA. Penelitian menggunakan polifenol apel menunjukkan penurunan gejala bersin dan pilek encer pada pemberian 50 mg atau 100 mg perhari selama 4 minggu.<sup>9</sup> Penelitian pada RA persisten menggunakan madu lokal sebagai sumber flavonoid dengan dosis 1 gr/ kgBB perhari di *East Coast*, Peninsular, Malaysia menunjukkan perbaikan bermakna gejala hidung pada minggu ke 4 sampai ke 8 pemberian madu. Gejala

buntu hidung membaik bermakna pada kelompok uji yang mengkonsumsi madu, namun tidak terjadi pada kelompok kontrol, hal ini menunjukkan bahwa flavonoid yang dikandung madu dapat digunakan sebagai terapi komplementer dalam membantu terapi standar menghilangkan gejala RA.<sup>5</sup> Penelitian *double blind* menggunakan propolis pada RA selama satu minggu mampu menghambat pelepasan histamin oleh sel mast dan basofil. Flavonoid memiliki afinitas yang kuat terhadap sel mast dan basofil, menstabilkan membran sel tersebut, menghambat pelepasan histamin, sehingga flavonoid mencegah timbulnya gejala buntu hidung, bersin, pilek encer, serta gatal mata dan hidung. Flavonoid menghambat pelepasan IL-6, IL-8, IL-4 dan IL-13 yang merupakan sitokin RA.<sup>10</sup>

Efek penurunan gejala hidung bergantung pada dosis dan durasi pemberian. Penelitian dengan propolis Brazil gejala hidung bersin dan buntu hidung berkurang dengan menghambat pelepasan histamin dengan dosis 1000mg/ kg berat badan. Efek signifikan terjadi pada pemakaian selama dua minggu.<sup>11</sup> Pemberian flavonoid *royal jelly* dan propolis hijau Brazil pada hewan coba dosis 100 mg/kg berat badan selama tiga minggu menurunkan gejala bersin dan pilek encer dengan signifikan.<sup>12</sup>

Hasil penelitian kami memperlihatkan penurunan bermakna SGHT, hal ini menunjukkan bahwa penggunaan propolis sebagai terapi komplementer RA dapat dipertimbangkan. Kemampuannya menurunkan keseluruhan gejala hidung memungkinkan propolis menghilangkan gejala sisa yang tidak teratasi hanya dengan terapi standar. Hasil terapi yang bermakna sudah terjadi pada penggunaan hanya 2 minggu, hal ini menunjukkan bahwa penggunaan propolis dapat dipertimbangkan untuk membantu terapi standar mempercepat perbaikan gejala RA.

Perbandingan kadar IL-33 sekret hidung antar kelompok sebelum dan setelah terapi

diperlihatkan pada tabel 3. Interleukin 33 merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel Th<sub>2</sub>, sel mast, basofil, dan eosinofil. Pemeriksaan kadar IL-33 sekret hidung pada penelitian kami menggunakan metode ELISA sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan metode ELISA untuk mengukur kadar IL-33 sekret hidung.<sup>7</sup> Reagen yang digunakan adalah *human* IL-33 ELISA Kit merek Raybio®. Spesifitas IL-33 minimal yang dapat terdeteksi yaitu 2 pg/mL.<sup>13</sup>

Hasil penelitian kami tidak terbukti adanya penurunan kadar Interleukin-33, hal ini dapat terjadi karena penelitian ini dilakukan tanpa memilih penderita yang mengalami eksaserbasi atau tidak, sehingga tidak terjadi perubahan bermakna kadar IL-33 pada sekret hidung. Kadar IL-33 sekret hidung signifikan meningkat saat puncak musim bunga, namun tidak terjadi peningkatan bermakna diluar musim bunga. Peningkatan IL-33 terkait dengan eksaserbasi RA akibat paparan polen atau alergen pada individu yang sudah tersensitisasi.<sup>7</sup> Penelitian kami dilakukan di Surabaya dengan intensitas alergen yang cenderung sama sepanjang tahun, sehingga dapat disamakan dengan keadaan saat diluar musim bunga di daerah empat musim. Penelitian kami tidak memperhitungkan masa eksaserbasi dan tidak dilakukan tes provokasi.

Paparan polen secara signifikan meningkatkan eosinofil, IL-33, IL-5, IL-6, IL-13, makrofag, dan kadar protein inflamasi pada pasien alergi tetapi tidak terjadi pada individu yang sehat.<sup>14</sup> Interleukin 33 merupakan keluarga IL-1 yang diketahui berperan penting pada respon imun yang dipancarkan oleh sel Th<sub>2</sub>. IL-33 berperan pada imun epitel mukosa dan berperan mengatur sel efektor yang mengekspresikan ST2 membran sel. Interleukin ini memediasi peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan degranulasi sel mast manusia yang tersensitisasi. IL-33 juga mengaktivasi eosinofil. Berbagai hal tersebut terjadi saat paparan alergen yang mencetuskan eksaserbasi. Perubahan kadar

IL-33 terjadi pada waktu peningkatan paparan alergen.<sup>7</sup>

Penelitian kami menunjukkan penurunan SGHT tanpa terjadinya penurunan signifikan kadar IL-33 sekret hidung. Hal ini dapat terjadi karena flavonoid mampu menurunkan SGHT dengan menghambat berbagai sitokin proinflamasi alergi dan tidak hanya dengan menghambat IL-33. Flavonoid merupakan inhibitor kuat IL-4 dan IL-13 yang merupakan IL utama RA dengan menghambat basofil.<sup>15,16</sup> Flavonoid menghambat pelepasan histamin oleh basofil dan sel mast.<sup>15</sup> Flavonoid juga menghambat IL-6 dan TNF $\alpha$  yang merupakan sitokin proalergenik pada RA.<sup>17</sup> Sejumlah penelitian menunjukan bahwa flavonoid menghambat degranulasi sel mast mengurangi pelepasan histamin, triptase, IL-6, dan IL-8. Flavonoid juga menghambat produksi IL-4 dan IL-13 dengan mengaktivasi basofil manusia.<sup>10</sup> Propolis menghambat peningkatan IL-9 yang bekerja meningkatkan ekspresi IL-4, IL-5, dan IL-13 yang sudah dikenal sebagai IL yang berperan pada RA, sehingga pemberian propolis menghambat ekspresi IL-9 yang pada akhirnya menghambat IL-4, IL-6, dan IL-13, sehingga mengurangi gejala RA.

Kadar IL-33 sekret hidung berkorelasi dengan gejala hidung yang timbul karena perannya meningkatkan ekspresi kaskade proalergenik yaitu IL-4, IL-5, dan IL-13. Sitokin ini memiliki peran dalam produksi IgE dan modulasi aktivitas eosinofil, sel mast, dan basofil pada epitel. Degranulasi sel mast dan basofil mengakibatkan lepasnya berbagai kaskade tersebut pada reaksi alergi fase awal maupun fase lambat setelah paparan alergen.<sup>18</sup> Interleukin 33 dilepaskan untuk mengaktifkan sistem imun lini pertama seperti sel epitel mukosa setelah paparan alergen.<sup>19</sup>

IL-33 bekerja sebagai sitokin intraselular dan ekstraselular. Kerja intraselular IL-33 sebagai represor transkripsi dalam nukleus dengan mengurangi ekspresi gen NF- $\kappa$ B. Interleukin ini mengatur subunit

p65 dari kompleks NF- $\kappa$ B dalam nukleus dan meningkatkan inflamasi. Aktivitas ekstraselular bertindak sebagai sitokin inflamasi dan memberikan efek biologisnya melalui pengikatan pada kompleks reseptor heterodimer yang terdiri dari penekanan ST2 dan IL-1RAcP.<sup>19</sup>

Efek anti inflamasi flavonoid yang diisolasi dari propolis Nepal berperan melalui jalur IL-33. Cearoin dan chrysin menghambat ekspresi gen inflamasi IL-6, TNF $\alpha$ , dan IL-13 pada derivat sel mast sumsum tulang serta menghambat aktivasi IKK, sehingga menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B.<sup>20</sup> Propolis menetralkan IL-33, sehingga memiliki potensi digunakan dalam terapi RA pada manusia.<sup>18</sup> Interleukin 33 berperan pada inflamasi alergi melalui jalur NF- $\kappa$ B yang mengatur ekspresi sitokin proinflamasi alergi seperti IL-6, IL-4, IL-13, bahkan IL-5 yang memodulasi eosinofil.<sup>17</sup> Penelitian pada hewan coba di Brazil, pemberian propolis memberikan efek modulasi IL-6 dalam pemberian selama 3 hari.<sup>20</sup>

Penelitian kami tidak signifikan menurunkan kadar IL-33 tapi secara signifikan menurunkan gejala RA. Hal ini karena efek terapi propolis dalam menurunkan SGHT maupun IL-33 sangat bergantung pada dosis dan durasi pemberian. Propolis memberikan efek sesuai konsentrasi dan lama pemberian. Dosis dan durasi pemberian yang dapat menurunkan SGHT dapat berbeda dengan dosis dan durasi pemberian untuk menurunkan kadar IL-33 pada sekret hidung.<sup>12</sup>

Pemberian flavonoid propolis hijau Brazil pada hewan coba dosis 80mg/KgBB selama 3 minggu menurunkan signifikan H1R, mRNA IL-4, mRNA IL-5, dan histamin mukosa hidung hewan coba yang tersensitasi. Efek sampai pada level penurunan gen mediator inflamasi ini baru terlihat pada pemakaian 3 minggu. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa penggunaan propolis dapat direkomendasikan untuk terapi RA.<sup>12</sup> Penelitian hewan coba dengan propolis hijau

Brazil dengan dosis 200mg/Kg BB selama 14 hari menghambat produksi IL-1, IL-6, IFN-, IL-2 dan IL-10 yang merupakan sitokin utama pada penyakit inflamasi kronik.<sup>11</sup>

Penelitian sebelumnya pada manusia menggunakan kapsul propolis 500 mg seperti pada penelitian kami pernah dilakukan selama 2 minggu. Penurunan signifikan terjadi pada TNF $\alpha$  dan IL-6 yang berperan pada patogenesis reaksi alergi. Penggunaan propolis hijau Brazil dengan dosis 2,5 mg, 5mg, dan 10 mg KgBB memodulasi sel imun pada limpa. Propolis menekan sintesis DNA sel mononuklear darah perifer. Dosis 1,5 dan 10 $\mu$ M CAPE menghambat faktor transkripsi NF- $\kappa$ B yang merupakan jalur utama IL-33, sehingga menghambat proliferasi sel T manusia yang berperan pada modulasi sistem imun.<sup>11</sup>

Peningkatan kadar IL-33 terjadi tidak hanya pada sekret hidung tapi juga pada mukosa sinus dan *nasal lavage*, namun tidak terjadi di serum darah. Kadar IL-33 mukosa menurun pasca imunoterapi, namun imunoterapi merupakan terapi yang mahal. Pemberian anti-IL-33 secara signifikan mengurangi kejadian hidung gatal, IgE total, dan OVA spesifik. Perubahan histopatologi juga secara signifikan ditingkatkan oleh anti IL-33.<sup>19</sup>

Berbagai penelitian tersebut membuktikan bahwa perbaikan gejala hidung sudah terjadi pada pemberian propolis dan berbagai ekstraknya dalam durasi pemberian mulai 1 minggu hingga 4 bahkan 8 minggu dengan berbagai mekanisme molekulernya. Lama durasi pemakaian propolis dan ekstraknya dalam menurunkan IL-33 sebagai salah satu interleukin pada RA masih belum jelas. Berbagai penelitian melaporkan hasil dengan durasi waktu pemberian propolis yang berbeda. Penelitian kami dilakukan selama dua minggu yang ternyata belum menurunkan kadar IL-33 secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol.

Perbaikan gejala hidung meski tanpa penurunan kadar IL-33 yang signifikan terjadi karena efek propolis menurunkan mediator inflamasi alergi yang lain seperti IL-6, IL-4, IL-13 dan histamin. Penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun tidak sampai menurunkan IL-33 signifikan, perbaikan gejala hidung dapat terjadi dengan menghambat sitokin lain yang mampu diturunkan ekspresinya oleh flavonoid dalam durasi pemakaian 1 hingga 2 minggu seperti berbagai penelitian tersebut diatas.

Uji *Chi-Square* menunjukkan efek samping antar kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p=1,00$ ) (tabel 3). Keluhan yang timbul merupakan efek terapi standar. Gelisah, mengantuk, tenggorokan kering dijumpai pada 3 penderita (15%). Mengantuk dan pusing timbul setelah pemberian loratadin 10 mg sekali sehari.<sup>21</sup> Efek lain yaitu mata dan tenggorok kering. Keluhan rasa kering pada hidung mulut dan tenggorok dapat timbul setelah terapi loratadin maupun kortikosteroid intranasal.<sup>22</sup> Propolis maupun obat terapi standar tidak menimbulkan efek yang membahayakan penderita pada penelitian ini.

Hasil penelitian kami ini menunjukkan bahwa propolis aman dikonsumsi dengan dosis 1000 mg setiap 8 jam selama 2 minggu. Kemampuannya sebagai adjuvan terapi standar dalam menurunkan SGHT tanpa menimbulkan efek samping dan efek yang membahayakan, menjadikan propolis dapat dipertimbangkan sebagai adjuvan terapi standar RA.

Keterbatasan penelitian ini yaitu dilakukan tanpa tes provokasi alergen terlebih dahulu. Penelitian ini hanya menilai IL-33 meskipun banyak IL yang berperan pada patofisiologi RA. Penelitian ini dilakukan selama dua minggu, sedangkan berbagai penelitian sebelumnya dilakukan selama 4 sampai 8 minggu.

Disimpulkan bahwa penambahan propolis sebagai terapi komplementer lebih efektif dalam menurunkan SGHT dibandingkan dengan terapi standar saja, namun tidak efektif dalam menurunkan kadar IL-33 sekret hidung penderita RA.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Turner PJ, Kemp AS. Allergic rhinitis in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48:302–10.
2. Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: The future of allergy treatment. *Drug Discovery Today*. 2016; 21:1–12.
3. Instalasi Teknologi Informasi, RSUD Dr. Soetomo, 2018
4. Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Iinuma T, Sakurai T, *et al.* Complementary and alternative medicine for allergic rhinitis in Japan. *Allergology International*. 2017; 66: 425–31.
5. Wagh VD. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013:111.
6. Asha'ari ZA, Ahmad MZ, Jihan WS, Chehussin CM, Leman I. Ingestion of honey improves the symptoms of allergic rhinitis: Evidence from a randomized placebo-controlled trial in the east coast of peninsular malaysia. *Ann Saudi Med*. 2016; 33(5): 469–75.
7. Oja, A. The inhibitory effects of flavonoids on chemokine function in allergic asthma and food allergy. Thesis, Utrecht University, Netherlands. 2014
8. Asaka D, Yoshikawa M, Nakayama T, Yoshimura T, Moriyama H, Otori N. Elevated levels IL-33 in the nasal secretions of patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 158(1):47–50.
9. Enomoto T, Akazome YN, Kanda T, Ikeda M, Dake Y. Clinical effects of apple polyphenols on persistent allergic rhinitis: A randomized double-blind placebo controlled parallel arm study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16 (5): 283–9.
10. Orsolich N, Basic I. Propolis and plant flavonoids in human allergies an inflammation. *Scientific Evidence of the Use of Propolis in Ethnomedicine*. 2008;1–39.
11. Sforcin JM, Bankova V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?. *J Ethnopharmacology*.2011;133:253–60.
12. Shaha A, Mizuguchi H, Kitamura Y, Fujino H, Yabumoto M, Takeda N, *et al.*. Effect of royal jelly and Brazilian green propolis on the signaling for Histamine h1 receptor and interleukin-9 gene expressions responsible For the pathogenesis of the allergic rhinitis. *Biol. Pharm* 41. 2018; 1440–7.
13. Raybiotech. Raybio®Human il-33 elisa kit. User manual. Available from <https://www.raybiotech.com/files/manual/ELISA/ELH-IL33.pdf>. Accessed November 2, 2017.
14. Badorrek P, Muller M, Koch W, Hohlfeld JM, Krug N. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118: 290–7
15. Hirano T, Higa S, Arimitsu J, Naka T, Shima Y, Oshima S, *et al.* Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin 4 and interleukin 13 production by activated human basophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134:135–40
16. Yamada T, Saito H, Fujieda S. Present state of japanese cedar pollinosis: the national affliction. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 133:632–9
17. Tago MF, Okamoto K, Izumi R, Tago K, Yanagisawa K, Narakuwa Y. Anti inflammatory activity of flavonoids in Nepalese propolis is attributed to inhibition of the IL-33 signaling pathway. *Int Immunopharmacology*.2015;25:189–98.
18. Nakanishi W, Yamaguchi S, Matsuda A, Suzukawa M, Shibui A, Nambu A, *et al.* Interleukin 33, but not interleukin 25, is crucial for the development of house dust mite antigen-induced allergic rhinitis. *PLOS ONE*. 2017; 8: 1–8.
19. Miranda SM, Tsang, Delong J, Ben CI, Chan, Kam-lun H. Anti-inflammatory activities of pentaherbs formula, berberine, gallic acid and chlorogenic acid in atopic dermatitis-like skin inflammation. *Molecules*.2016;21: 1–21.

20. Carvalho RS, Baltazar F, Agular CA. Propolis: A complex natural product with A plethora of biological activities that can be explored for drug development. *Evidence-Based Comp and Alt Med.* 2015; 1–29
21. Hediando T, Pawarti DR, Artono. Efektivitas penambahan fototerapi intranasal terhadap penurunan waktu tempuh transpor mukosiliar dan kadar interleukin 4 sekret hidung penderita rinitis alergi yang mendapat terapi loratadin. Penelitian karya akhir untuk memperoleh ijazah keahlian ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok bedah kepala dan leher, RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia. 2016
22. Panigrahi R, Acharya SK. Recent trends in management of allergic rhinitis. *AIJCR.* 2016; 9(3):130–6.